

エタノールの血行動態に与える影響 (実験的研究)

岡山大学医学部第一内科教室 (主任: 小坂淳夫教授)

斉藤 大治・前島 邦子・田原 律哉・平野 和博・上田 稔

岡山大学医学部中央検査部

原岡 昭一

(昭和50年2月20日受稿)

緒 言

飲酒と心疾患との関係については古くから注目されていたが、一時はアルコール性心障害は、アルコールによる直接的なものではなく、ビタミンB₁欠乏のためのアルコール性脚気心 (alcoholic beriberi heart) と考えられていた。しかし今世紀後半に至って慢性アルコール中毒患者に脚気心とは異なる“hypokinetic”な心筋症の存在することが気付かれ始め、Evans¹⁾²⁾, Burch³⁾⁴⁾, Bridgen⁵⁾⁷⁾らの検討により、その存在が広く認識されるようになった。

一方軽度ないし中等度の酪酊 (急性アルコール中毒) ではしばしば興奮状態となり、陽気、多弁かつ活動的になり⁸⁾; それはアルコールあるいはその代謝産物であるアセトアルデヒドの交感神経刺激作用とともに Catecholamine の分泌を促進して、心臓血管系に大きな影響を与えることが考えられる。しかしながらアルコールが心血行動態におよぼす影響については、冠血流量、心拍出量あるいは心拍数などのいずれのパラメーターでも、これらを増加させるとする者から、逆に減少させるとする者まであり、必ずしも一定の結論に達していない。ましてアルコールとカテコールアミンとの問題は研究も少なく、多くの疑問点が残されている。

そこで著者らはこれらの点を明らかにする目的で麻酔開胸犬を用いて実験を行い、若干の知見を得たので報告する。

方 法

雑種成犬を Pentobarbital (25~30mg/kg 体重) にて静脈麻酔して人工呼吸下に左開胸し、矩形波電磁流量計にて左冠動脈回旋枝および大動脈起始部の血流を測定、冠血流量は支配心筋重量100g当りの量

に換算して表現した。同時に左頸動脈より左心室内にカテーテルを挿入して左室内圧およびその一次微分を、大腿動脈より腹部大動脈にカテーテルを挿入して大動脈血圧を、それぞれ電気血圧計にて測定し、血流波形とともに電磁オシログラフ上に記録した。さらに平均冠血管抵抗を平均血圧と平均冠血流量とから、全末梢抵抗を平均血圧と心拍出量とからそれぞれ計算によって求めた。

まず5頭の犬に ethanol 1.5g/kg を約20分間で、股静脈内に点滴静注して血行動態の変化を観察した。次いで別に5頭の犬を用いて同様に ethanol を投与し、ethanol 投与前、終了直後、終了30分後にそれぞれ Isoproterenol (Isop.) 0.1 μg/kg を股静脈内に one shot で注射して、Isop. 作用に与える ethanol の影響について検討した。

最後に別の犬2頭を用い、変位型収縮力計にて左室前壁の収縮曲線を記録した。収縮曲線の計測は ethanol 投与前の最大伸展位をゼロとし、この点から偏位した距離を mm 単位で表現した。

成 績

1. ethanol が血行動態に与える影響

ethanol 投与による血行動態の変化を表1、および図1~6に示す。ethanol により冠血流量は多少増加し、中止によりゆっくりと前値に復帰する傾向はあるが、これらの変化は統計的には有意ではない。冠血管抵抗は ethanol 投与後著明に低下して ethanol 終了時に最低値 (前値の80.5%) を示し、中止により約10分で前値にもどる (図1, 2)。心拍数および心拍出量には著変はない。全末梢抵抗は90.8 P. R. U. であったものが ethanol 投与により、漸減して ethanol 終了時には最小の74.7 P. R. U. となり、これに伴って血圧は105 mmHg から87 mmHg と約17.1%の低下

Table 1

	H. R.	mBP	mCBF	mCVR	CO	TPR	max dp/dt	Katz' s index
before	158	105	83.8	1.35	1.30	90.8	0.783	15,088
	19.5	23.5	17.98	0.414	0.504	27.9	0.107	1,806
5 min.	156	102	84.0	1.29	1.30	89.6	0.691	16,274
	23.2	22.0	20.82	0.383	0.515	29.3	0.090	5,352
10 min.	156	95	88.4	1.18	1.30	82.7	0.583	14,926
	21.8	19.6	27.45	0.400	0.507	23.2	0.106	4,345
15 min.	153	91	84.2	1.18	1.30	78.8	0.589	14,142
	24.0	24.5	28.89	0.458	0.500	27.6	0.111	5,191
20 min.	150	87	85.1	1.14	1.25	74.7	0.566	13,362
	24.8	24.4	31.37	0.479	0.449	27.8	0.134	5,004
30 min.	151	97	88.9	1.30	1.31	80.8	0.640	14,926
	25.3	22.7	33.84	0.578	0.423	25.0	0.080	5,139
40 min.	153	101	85.0	1.31	1.28	86.7	0.686	15,616
	25.5	24.0	26.29	0.452	0.424	27.5	0.085	5,126
50 min.	153	102	86.1	1.25	1.27	87.6	0.714	15,616
	24.1	19.9	20.89	0.382	0.434	25.3	0.895	4,503

H. R. : heart rate (beat/min.),

mBP: mean blood pressure (mmHg),

mCBF: mean coronary blood flow (ml/min./100g heart muscle),

mCVR: mean coronary vascular resistance (PRU),

CO: cardiac output (l/min.),

TPR: total peripheral resistance (PRU),

max dp/dt: maximal rate of left ventricular pressure rise.

図-1

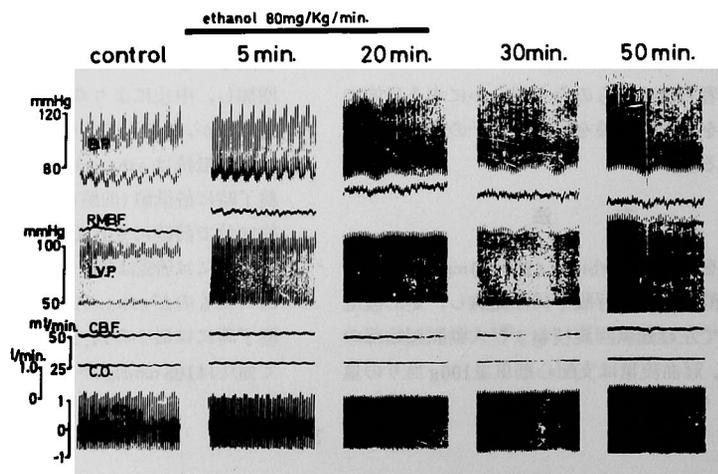


図-2

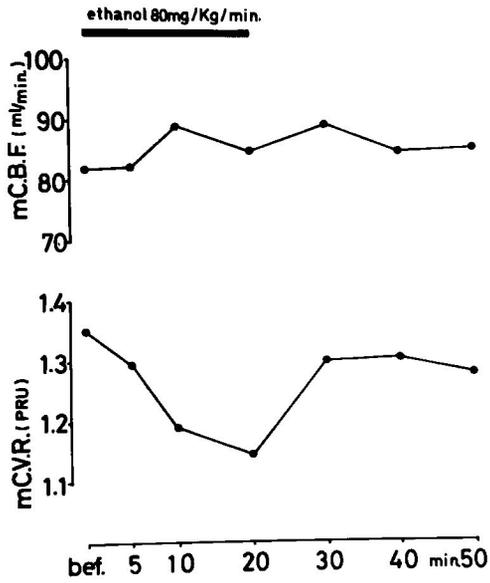


図-3

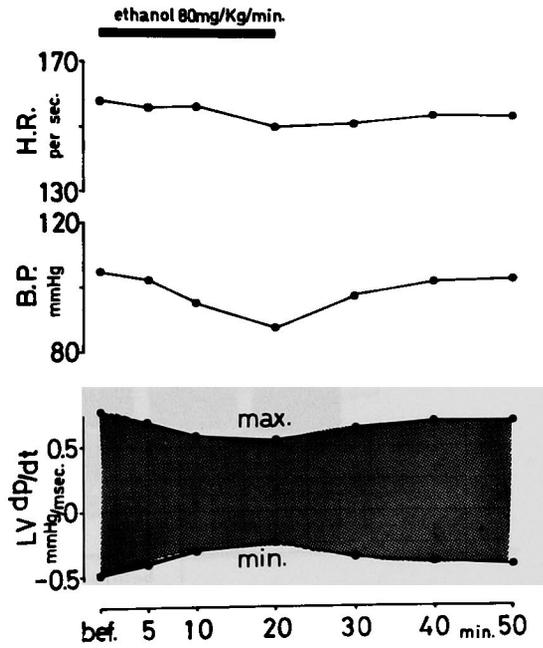


図-4

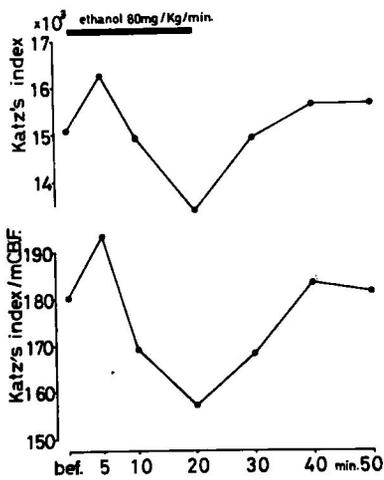


図-5

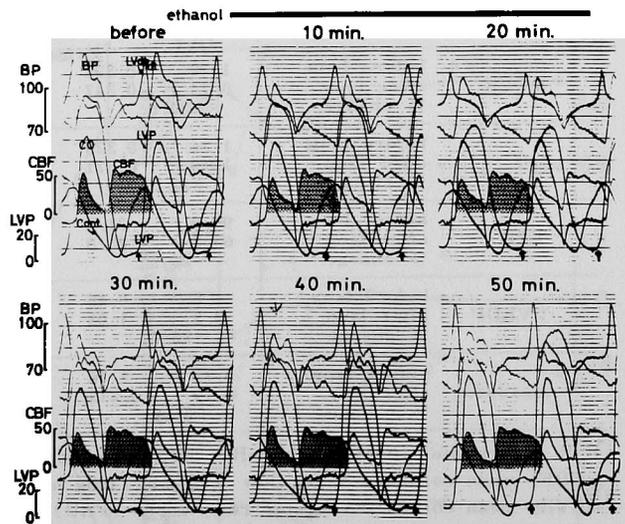


図-6

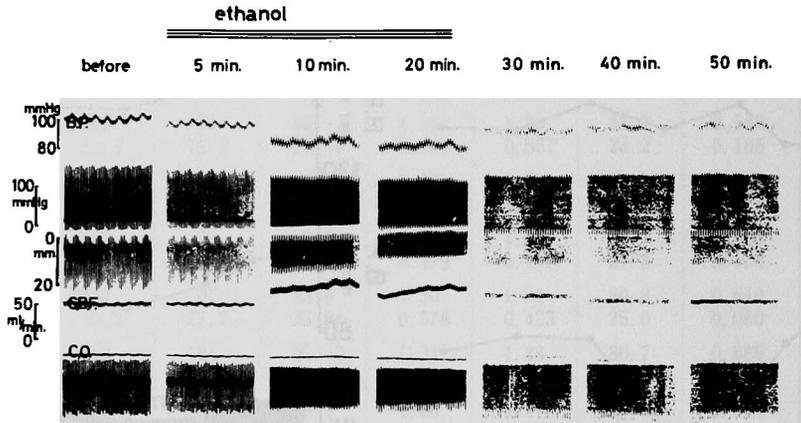


Table 2

		before ethanol		immed. after ethanol		30 min. after ethanol	
		m	S. D.	m	S. D.	m	S. D.
H. R.	before Isop.	155	17.1	148	22.3	152	24.8
	after Isop.	185	15.4	179	19.2	181	10.3
	% change	+19.9		+16.4		+21.7	
mBP	before Isop.	103	19.1	88	20.1	97	24.7
	after Isop.	87	24.3	103	19.5	88	25.8
	% change	-15.9		+17.4		-9.3	
mCBF	before Isop.	82.7	19.90	89.5	25.60	80.3	26.95
	after Isop.	119.9	34.22	155.0	34.30	127.8	28.00
	% change	+44.4		+77.5		+67.1	
mCVR	before Isop.	1.32	0.395	1.26	0.531	1.35	0.509
	after Isop.	0.74	0.347	0.63	0.142	0.70	0.173
	% change	-33.0		-37.1		-44.0	
CO	before Isop.	1.24	0.320	1.30	0.436	1.29	0.421
	after Isop.	1.49	0.571	1.46	0.063	1.51	0.558
	% change	+22.3		+19.9		+16.6	
TPR	before Isop.	94.9	31.6	80.0	29.0	81.6	24.7
	after Isop.	69.2	25.8	76.8	28.1	64.5	21.0
	% change	-28.5		-3.1		-22.1	
LVEDP	before Isop.	4.5	0.45	7.3	0.98	6.7	1.03
	after Isop.	3.3	1.03	9.5	1.00	7.3	0.51
	% change	-26.7		+30.1		+9.0	
maxdp/dt	before Isop.	0.78	1.16	0.61	0.163	0.65	0.065
	after Isop.	1.19	0.213	1.13	0.288	1.09	0.267
	% change	+55.9		+83.1		+67.7	

H. R.: heart rate (beat/min.) mBP: mean blood pressure (mmHg)

mCBF: mean coronary blood flow (ml/min./100g heart muscle)

mCVR: mean coronary vascular resistance (PRU)

CO: cardiac output (l/min.)

TPR: total peripheral resistance (PRU)

LVEDP: left ventricular end-diastolic pressure (mmHg)

maxdp/dt: maximal rate of left ventricular pressure rise

を示す (図1, 3). 従って心仕事量およびKatz's indexは ethanolにより低下する (図1, 4). phasic patternを観察した2頭の犬では, 冠血流量のうち拡張期血流は不変ないし軽度増加するが, 収縮期血流は明らかに低下し, 収縮末期の血流はむしろ増加する (図5). 収縮曲線の振幅は, 2頭でそれぞれ23.8 mmから19.4 mmへ, 18.5 mmから11.0 mmへと減少し, 同時に拡張期にはゼロ線を切ってマイナ

ス側, 即ちより伸展された状態を示す (図6). 左室拡張末期圧 (LVEDP) は3例で測定したが, 3例とも明らかに上昇し, 平均5.7mmHgであったものが10.6 mmHgになり, 中止後約30分前で値にもどる (図4).

2. Isoproterenol (Isop.) の作用におよぼす ethanol の影響 (表2および図7~12)

a. 冠血流量および冠血管抵抗 (図8)

図-7

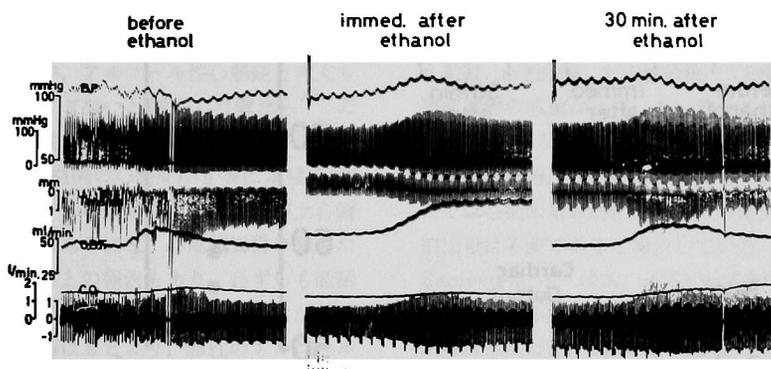


図-8

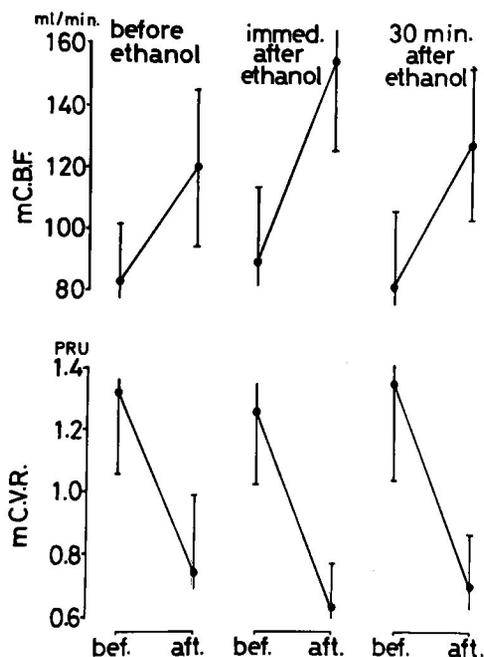


図-9

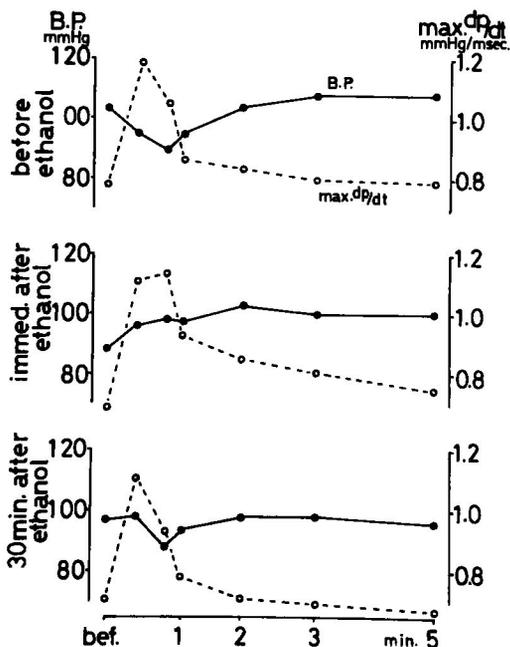


図-10

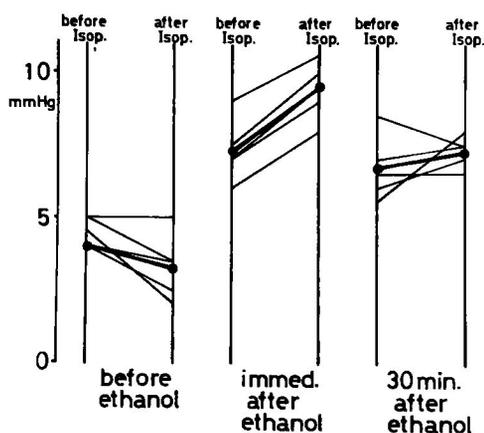


図-11

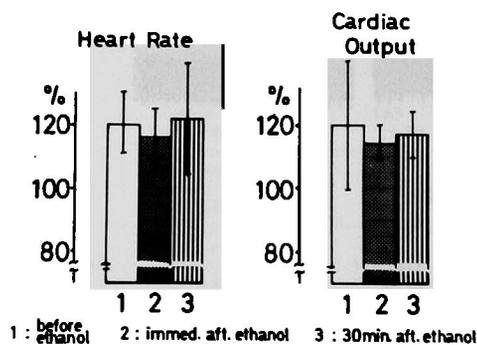
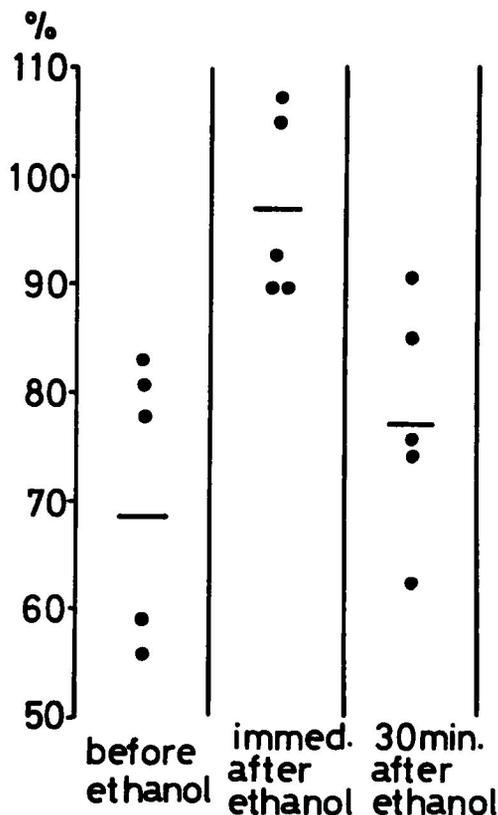


図-12



ethanol 終了直後には全例上昇して、平均88 mmHg から102 mmHg (上昇率15.9%) となり、ethanol 投与前の場合とは全く逆の態度を示す。ethanol 終了30分後に投与した Isop. では、血圧は軽度低下(低下率9.3%)して両者の中間の態度を示す(図9)。LVmax dp/dtは Isop. によりいずれの場合も増大するが、ethanol 終了直後の増大が最も著明で、図9にみるごとく、その持続も長い。LVEDPは ethanol 投与前には Isop. によりやや低下する傾向を示すが、ethanol 終了直後には7.3 mmHgから9.5 mmHgへと逆に軽度ながら上昇するようになり、30分後にも尚6.7 mmHgから7.3 mmHgと平均値ではやや上昇傾向を示している(図10)

c. 心拍数および心拍出量(図11)

Isop. 投与により心拍数は著明に増加するが、ethanol 投与前後での反応性にはほとんど差がない。心拍出量の増加率も図11にみるごとく、各時点ともに20%足らずで差がなく、従って一回拍出量にも差が認められない。

Isop. 0.1 μ g/kg を one shot で静脈投与すると、ethanol を与える前では平均冠血流量は82.7 ml/min/100g h. w. から119.9 ml/min/100g h. w. と約45%増加し、平均冠血管抵抗は1.32から0.74 P. R. U. と43.9%の低下を示す。ethanol 終了直後では、冠血流量は Isop. により89.5 ml/min/100g h. w. から155.0 ml/min/100g h. w. と73.2%増加し、冠血管抵抗は1.26 P. R. U. から0.63 P. R. U. へと50.0%低下して、いずれも ethanol 投与前の場合よりも明らかに大きく変動した。

b. 血圧、左室内圧一次微分(LVmax dp/dt)および左室拡張末期圧(LVEDP)

ethanol 投与前には Isop. により、血圧は103 mmHg から87 mmHg (低下率15.5%)へと有意に低下するが、

d. 全末梢抵抗 (図12)

全末梢抵抗は平均血圧 (mmHg) を心拍出量 (l/min.) で除して求め、P.R.U. で表現した。ethanol 投与前および終了30分後には Isop. により20%以上の低下を示すのに反し、ethanol 終了直後における低下率は約4%で、全末梢抵抗はほとんど低下しない。このことが心拍出量の増加度に差がないにもかかわらず、ethanol 終了直後に Isop. によって血圧が上昇する理由になっているものと考えられる。

考 案

欧米では Evans, Burch らの努力により、アルコール性心筋症の存在が広く認識されるようになった。我国ではその存在に疑問を持つもの、あるいは100例の若年者の心筋症中、アルコール性心筋症と考えられるものは1例にすぎないと報告した鷹津ら¹¹⁰⁾のように、かなり頻度が低いとするものがあるが、小出ら¹¹¹⁻¹¹³⁾によれば61例の心筋症中9例に本症を認め、107例のアルコール嗜癖者のうち胸部レ線心胸廓比が0.50を超えたもの19%、心電図異常を認めたものは63%に達したとの報告もあり、必ずしも低頻度とはいえないとするものもある。しかしながら慢性のアルコール中毒はもとより、急性のアルコール摂取が血行動態にいかなる影響を与えるかを検討した研究は、本邦にはほとんど認められず、その詳細については明瞭ではない。また飲酒により活動的で多弁、かつ陽気になることは多くの人の経験するところであるが、このような心身の活動により遊出した Catecholamine が、アルコールの存在下ではいかなる影響を心臓血管系に与えるかについては、海外の文献も少ない。ethanol は古くは狭心症の治療薬として使用されていたが、Russek¹⁴⁾らは、ethanol により狭心痛は消失するが、運動負荷による心電図上の虚血性 ST-T 変化は改善しないことから、心筋の虚血自体を改善するのではなく、疼痛に対する感受性を低下させるとし、現在ではこの考えが支配的である。しかし実験的には ethanol 投与により冠血流量は増加するとするもの^{15)~18)}、むしろ減少するとするもの^{19), 20)}あるいは不変とするもの²¹⁾などがあり、全く不明であるといつてよい。Ganz¹⁷⁾は熱稀釈法により冠静脈洞からの血液流出量を測定して約27%の血流増加と冠血管抵抗の低下を認め、⁸⁶Rb Clearance 法を用いた Gould ら²²⁾によれば、正常人、冠疾患患者ともに Clearance 値が増大し、心筋血流の増加を認めたと報告している。一方 Webb ら¹⁹⁾は冠静脈

血流量を測定して、冠血管抵抗の増大とともに冠血流量の減少を認め、Leighninger ら²³⁾は retrograde flow の測定により心筋側副血流を減少させることを認めているが、Godfrey²⁴⁾は水素ガスクリアランス法により心筋血流は不変であったと報告している。著者らの成績では、ethanol により冠血流量は多少増加傾向を示す程度で有意の変化はないが、冠血管抵抗は明らかに低下している。著者らの成績を含めて、多くの成績に大きな差があること理由の1つに、麻酔の状況、自律神経系あるいは Catecholamine の関与が大きな影響を与えていることが考えられる。Pitt ら²⁵⁾は無麻酔犬に ethanol を投与して、冠血流量が増加、冠血管抵抗が減少したと報告しているが、Catecholamine との関係については論及していない。心拍数、心拍出量、全末梢抵抗 (TPR) についても、研究者間の成績は必ずしも一致せず、Webb¹⁹⁾ Schmitthenner ら²¹⁾は心拍出量は増加し、一回拍出量も増加すると報告しているのに反し、Juchems²⁶⁾は、人では心拍出量の増加は心拍数の増加に由来し、一回拍出量は不変であると報告している。一方 Wendt²⁷⁾ Sapirstein ら²⁸⁾は人、あるいは犬を用いた成績から心拍出量は不変であるとし、McDowall²⁹⁾は心拍出量は不変だが、ethanol は血液の皮膚への再分布を生じること認めている。心拍数についても増加するとするものと不変であるとするものが、相半ばしているが、Pitt ら²⁵⁾は無麻酔犬を用いた実験では不変との成績が述べられている。Nakano ら³⁰⁾は組織内 Catecholamine の関与を除く目的で、Disulfiram を犬に前投与して実験を行い、心拍数は増加すると述べているが、著者らの成績では心拍出量とともに心拍数にもほとんど変化がなく、ethanol 自体に心拍増加作用があるとは考えられない。血圧は Webb ら¹⁹⁾の報告を除いては不変ないし低下するとしており、全末梢抵抗も不変ないし低下するとの報告が多い。著者らの成績では血圧は低下するが、心拍出量は不変であり、算出された全末梢抵抗は低下していた。この結果から ethanol の血管系に対する効果は、冠血管、末梢血管ともに拡張的に作用し、血管抵抗の低下度も、それぞれ最大15.6%、17.7%とほとんど差がない。即ち ethanol は血管系には拡張的に作用するが、少なくとも冠血管を特異的に拡張するものではないと結論したい。左室拡張末期圧 (LVEDP) は他の多くの報告と同様に明らかに上昇し、左室内圧 maxdp/dt (LVmaxdp/dt) は低下した。左室前壁の収縮曲線では、心筋はより伸展され

ているにもかかわらず収縮幅(収縮曲線の振幅)は減少した。これらの事実、LVEDPの上昇に伴って左室拡張末期容積が増大し、Frank-Starlingの法則に従って左室の機能は増強されるが、収縮幅の増強が認められずむしろ減少する点から、こうした代償機能をもってしても代償し切れない程度に、心機能が抑制されていることを意味する。Typeの異なる3種類のStrain-Gaugeを用いたNewmanら³¹⁾の成績によれば、ethanolによる左室機能の低下を、Frank-Starlingメカニズムで代償し得る範囲には一定の限界があり、これを超えた場合にはouabainである程度まで代償可能である。著者らの成績はouabainの投与は行っていないが、Newmanらの見解を支持する成績と思われる。ethanolが左室機能を抑制するメカニズムについては不明の点が多いが、Horwitzら³²⁾は無麻酔犬にAtropinとPropranololを投与してPharmacological autonomic denervationを行った実験で、ethanol自身の直接作用により左室機能が抑制されることを認めた。Reganら^{33) 34)}はethanol投与により、冠血流量の変動に関係なく、心筋から K^+ 、 PO_4^- およびGOTが遊離することを認め、これはethanolによるhyperosmotic effectと関係があると報告している³³⁾。一方Gimeno³⁵⁾は、ethanolが細胞膜電位に与える影響について検討し、心筋収縮性の低下は、一部は活動電位の持続時間の短縮に起因し、一部は収縮機構への直接作用であろうと結論している。

ethanolにより機能の低下した心臓に負荷を加えた場合、左室がどのように反応するかを検討した成績は少ない。Wendt³⁶⁾はアルコール常用者を心拡大、肝硬変症の有無で4群に分類して、それぞれにBicycle ergometerでexerciseを行わせたところ、肝硬変症の有無にかかわらず、心拡大のあるものでは、一回拍出量の増加および全末梢抵抗の低下はともに認められず、血圧の上昇が著明であったと報告している。Reganら³⁷⁾はangiotensinにより左室後負荷を増大させたところ、心疾患のないアルコール常用者においてさえも、対照群に比べてLVEDPの上昇が著明で、一回拍出量、左室一回仕事量の増加も劣っていることを認めている。正常人にアルコールを飲ませた後にexerciseを行わせた報告^{38) 39)}では、

飲酒後ではexerciseによる心係数はより増加し、心拍数の増加もより著明だが、一回拍出量の点ではethanol投与の影響は認めていない。著者らはこの点を実験的に確認するために、ethanol投与前、ethanol終了直後、30分後の3回Isoproterenol(Isop.)を投与して血行動態の変化を観察した。その結果は心拍数、心拍出量の面ではethanol投与前後におけるIsop.効果に差は認められないが、血圧はIsop.によりethanol投与前では低下し、全末梢抵抗は減少するのに反し、ethanol終了直後には血圧は逆に上昇し、全末梢抵抗はほとんど低下しない。LVEDPもethanol投与前にはIsop.により低下していたものが、ethanol投与後には上昇し、左室のpreload(LVEDP)、after load(大動脈拡張期圧)の両方が増加するため、LVmaxdp/dtはより著明にかつ長時間増大する。こうした左室仕事量の増加に伴って冠血管抵抗はethanol終了直後にはIsop.により、より著明に低下し、冠血流量はより増加する。この結果はRegan³⁷⁾Riffら³⁸⁾の成績とよく一致する。即ちethanolは、左室仕事を増加させるような刺激が加わった場合、心臓により大きな仕事をさせる方向に作用するが、肝腎の心拍出量の増加には影響を与えず、いわば心臓の空回りを起させるため、生体にとっては必ずしも有利とは言えない影響を与えることになる。

結 語

ethanolが血行動態に与える影響について、麻酔開胸犬を用いて実験を行い、以下の結論を得た。

1. ethanolは心拍数、心拍出量、一回拍出量には著変を与えないが、全末梢抵抗を減じて血圧を低下させる。
2. 冠血流量は変化させないが冠血管抵抗は低下させる。但しこの血管抵抗に対する作用は、冠血管に特異的なものではない。
3. ethanol投与直後には、Isop.による血圧降下が消失して血圧はむしろ上昇する。LVEDPはIsop.単独では降下するが、ethanol投与後には上昇する。
4. ethanolはIsop.による心拍出量増加、心拍数増加には影響を与えない。

(小坂教授の御校閲を深謝します。)

文 献

- 1) Evans, W.: The electrocardiogram of alcoholic cardiomyopathy. *Brit. Heart J.*, **21**: 445, 1959.
- 2) Evans, W.: Alcoholic cardiomyopathy. *Am. Heart J.*, **61**: 556, 1961.
- 3) Burch, G.E. and Walsh, J.J.: Cardiac insufficiency in chronic alcoholism. *Am. J. Cardiol.*, **6**: 864, 1960.
- 4) Burch, G. E. and Depasquale, N.P.: Alcoholic cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.*, **23**: 723, 1969.
- 5) Burch, G.E. and Giles, T.D.: Alcoholic cardiomyopathy. *Am. J. Med.*, **50**: 141, 1971.
- 6) Brigden, W.: Uncommon myocardial disease. *Lancet*, **2**: 243, 1957.
- 7) Brigden, W. and Robinson, J.: Alcoholic heart disease. *Brit. Med. J.*, **2**: 1283; 1964.
- 8) 上野正吉: 新法医学, 南山堂, 東京, 第2版, P300, 1964.
- 9) 鷹津正, 河合忠一, 塘二郎, 山下欣司, 井上啓造: 本邦における原発性心筋疾患の臨床類型学. *臨床科学*, **5**: 1537, 1969.
- 10) 鷹津正: 酒, アルコールと心臓病. *Medicina*, **10**: 1580, 1973.
- 11) 小出直, 小関克彦, 中西淳雄: アルコール性心筋症. *臨床成人病*, **3**: 1369, 1973.
- 12) 小出直, 中西淳雄: 原発性心筋症の臨床と疫学. *総合臨床*, **22**: 218, 1973.
- 13) Koide, T., Machida, K., Nakanishi, A., Ozeki, K., Mashima, S. and Kono, H.: Cardiac abnormalities in chronic alcoholism. *Jap. Heart J.*, **13**: 418, 1972.
- 14) Russek, H.I., Naegele, C.F. and Regan, F.D.: Alcohol in the treatment of angina pectoris. *J. A. M. A.*, **143**: 355, 1950.
- 15) Lochner, A., Cowley, R. and Brink, A.J.: Effect of ethanol on metabolism and function of perfused rat heart. *Am. Heart J.*, **78**: 770, 1969.
- 16) Lasker, N., Sherrod, T.R. and Killam, K.F.: Alcohol on the coronary circulation of the dog. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **113**: 414, 1955.
- 17) Ganz, V.: The acute effect of alcohol on the circulation and on the oxygen metabolism of the heart. *Am. Heart J.*, **66**: 494, 1963.
- 18) Loeb, O.: Die Wirkung des Alkohols auf das Warmbluterherz. *Arch. Exp. Path. Pharmacol.*, **52**: 459, 1905.
- 19) Webb, W.R. and Degerli, I.U.: Ethyl alcohol and the cardiovascular system. *J. A. M. A.*, **191**: 1055, 1965.
- 20) Sulzer, R.: The influence of alcohol on the isolated mammalian heart. *Heart*, **11**: 141, 1924.
- 21) Schmitthener, J.E., Hafkenschiel, J.H., Frote, I., Williams, A. J. and Riegel, C.: Does alcohol increase coronary blood flow and cardiac work? *Circulation*, **18**: 778, 1958.
- 22) Gould, L., Collica, C., Zahir, M. and Gomprecht, R.F.: Ethyl alcohol; effects on coronary blood flow in man. *Brit. Heart J.*, **34**: 815, 1972.
- 23) Leighninger, D.S., Rueger, R. and Beck, C.S.: Effect of pentaerythritol tetranitrate, amyl nitrite and alcohol on arterial blood supply to ischemic myocardium. *Am. J. Cardiol.*, **7**: 533, 1961.
- 24) Godfrey, W.D. and Neely, W.A.: Effect of alcohol on local myocardial blood flow. *Federation Proc.*, **24**: 529, 1965.
- 25) Pitt, B., Sugishita, Y., Green, H.L. and Friesinger, G.C.: Coronary hemodynamic effects of ethyl alcohol in the conscious dog. *Am. J. Physiol.*, **219**: 175, 1970.
- 26) Juchems, R. and Klobe, R.: Hemodynamic effects of ethyl alcohol in man. *Am. Heart J.*,

- 78: 133, 1969.
- 27) Wendt, V. E., Ajluni, R., Bruce, T. A., Prasad, A. S. and Bing, R. J.: Acute effects of alcohol on the human myocardium. *Am. J. Cardiol.*, **17**: 804, 1966.
 - 28) Sapirstein, L. A., Reininger, E. J., Bredmeyer, A. and Sapirstein, E.: Effects of ethyl alcohol on cardiac output and its distribution in the rat. *Proc. Soci. Experi. Biol. Med.*, **98**: 608, 1958.
 - 29) McDowall, R. J. S.: Action of alcohol on circulation. *J. Pharmacol. Experi. Therap.*, **25**: 289, 1925.
 - 30) Nakano, J. and Halloway, J. E.: Cardiovascular effects of ethanol in disulfiram-treated dogs and guinea pigs. *Clin. Research*, **16**: 436, 1968.
 - 31) Newman, W. H. and Valicenti, J. F.: Ventricular function following acute alcohol administration: A strain gauge analysis of depressed ventricular dynamics. *Am. Heart J.*, **81**: 61, 1971.
 - 32) Horwitz, L. D. and Atkins, J. M.: Acute effects of ethanol on left ventricular performance. *Circulation*, **49**: 124, 1974.
 - 33) Regan, T. J., Weisse, A. B., Oldewurtel, H. A. and Hellems, H. K.: The hyperosmotic effects of ethanol and sucrose on the left ventricle. *J. Clin. Invest.*, **43**: 289, 1964.
 - 34) Regan, T. J., Koroxenidis, G., Moschos, C. B., Oldewurtel, H. A., Lehan, P. H. and Hellems, H. K.: The acute metabolic and hemodynamic responses of the left ventricle to ethanol. *J. Clin. Invest.*, **45**: 270, 1966.
 - 35) Gimeno, A. L., Gimeno, M. F. and Webb, J. L.: Effects of ethanol on cellular membrane potentials and contractility of isolated rat atrium. *Am. J. Physiol.*, **203**: 194, 1962.
 - 36) Wendt, V. E., Wu, C., Balcon, R., Doty, G. and Bing, R. J.: Hemodynamic and metabolic effects of chronic alcoholism in man. *Am. J. Cardiol.*, **15**: 175, 1965.
 - 37) Regan, T. J., Levinson, G. E., Oldewurtel, H. A., Frank, M. J., Weisse, A. B. and Moschos, C. B.: Ventricular function in noncardiacs with alcoholic fatty liver: Role of ethanol in the production of cardiomyopathy. *J. Clin. Invest.*, **48**: 397, 1969.
 - 38) Riff, D. P., Jain, A. C. and Doyle, J. T.: Acute hemodynamic effects of ethanol on normal human volunteers. *Am. Heart J.*, **78**: 592, 1969.
 - 39) Blomqvist, G., Saltin, B. and Mitchell, J. H.: Acute effects of ethanol ingestion on the response to submaximal and maximal exercise in man. *Circulation*, **42**: 463, 1970.

- Fig. 1. A case of hemodynamic change following the infusion of ethanol. B.P.=blood pressure, LVP=left ventricular pressure, C.B.F.=coronary blood flow, C.O.=cardiac output, $LVdp/dt$ =first differential calculus of left ventricular pressure.
- Fig. 2. Mean coronary blood flow and mean coronary vascular resistance during and after the infusion of ethanol. mC.B.F.=mean coronary blood flow, mC.V.R.=mean coronary vascular resistance.
- Fig. 3. Heart rate, blood pressure and first differential calculus of left ventricular pressure. H.R. =heart rate, B.P. =blood pressure, $LVdp/dt$ =first differential calculus of left ventricular pressure.
- Fig. 4. Katz's index and Katz's index/mean coronary blood flow.
- Fig. 5. A case of hemodynamic changes during and after the infusion of ethanol special reference to phasic coronary blood flow. Stippled areas show coronary blood flow in a heart cycle. BP=blood pressure, CBF=coronary blood flow, LVP=left ventricular pressure.
- Fig. 6. A case of hemodynamic changes during and after the infusion of ethanol. BP=blood pressure, LVP=left ventricular pressure, Cont.=segmental contraction of left ventricle, C.B.F.=coronary blood flow, C.O.=cardiac output, $LVdp/dt$ =first differential calculus of left ventricular pressure.
- Fig. 7. Effects of isoproterenol on hemodynamics before, immediately and 30 min. after the infusion of ethanol. B.P. =blood pressure, LVP=left ventricular pressure, Tension=segmental contraction of left ventricle, C.B.F.=coronary blood flow, C.O.=cardiac output, $LVdp/dt$ =first differential calculus of left ventricular pressure.
- Fig. 8. Effects of isoproterenol on coronary blood flow (mC.B.F.) and coronary vascular resistance (mC.V.R.) before, immediately and 30 min. after the infusion of ethanol.
- Fig. 9. Effects of isoproterenol on blood pressure (B.P.), $LVmax.dp/dt$ before, immediately and 30 min. after the infusion of ethanol.
- Fig. 10. Effects of isoproterenol on left ventricular end-diastolic pressure before, immediately and 30 min. after the infusion of ethanol.
- Fig. 11. Effects isoproterenol on heart rate and cardiac output before, immediately and 30 min. after the infusion of ethanol.
- Fig. 12. Effects of isoproterenol on total peripheral resistance before, immediately and 30 min. after the infusion of ethanol.
- Table 1. Hemodynamic data during and after the infusion of ethanol.
- Table 2. Effects of isoproterenol on cardiac dynamics before and after the infusion of ethanol.

Effect of Ethanol on Hemodynamics of the Anesthetized Open-Chest Dog.**Daiji Saito* Kuniko Maeshima* Ritsuya Tawara*****Kazuhiro Hirano* Minoru Ueda***

and

Shoichi Haraoka**

* The First Department of Internal Medicine, Okayama University
Medical School, Okayama (Director: Prof. Kiyowo Kosaka)

** The Central Laboratory of Okayama University Medical School, Okayama.

Hemodynamic effects caused by ethanol infusion systemically in dose of 75 mg per kilogram per minute for 20 minutes have been studied in anesthetized open-chest dogs, and following results were obtained. Cardiac output, stroke volume and heart rate did not change and total peripheral resistance decreased with a fall in systemic blood pressure. Reduction in coronary vascular resistance, as same as a fall in total peripheral resistance, was observed with no change in coronary blood flow. Diminished left ventricular function, manifested as rise in end-diastolic pressure and a decline in deflection of segmental contraction curve of left ventricle, was observed in most cases. Isoproterenol (0.1 μ g/kg) injected intravenously after the infusion of ethanol, produced a rise in systolic blood pressure and an elevation in left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP), while a fall in blood pressure and a decline in LVEDP were caused with the intravenous injection of isoproterenol before the infusion of ethanol. Effects of isoproterenol on heart rate and cardiac output after the infusion of ethanol gave no essential change when compared with those obtained without ethanol infusion. It is concluded that ethanol dilates both of coronary and systemic arteries with depression of left ventricular function, and makes a remarkable rise in left ventricular work when a positive inotropic stimulant such as isoproterenol was given, though an increased cardiac output caused by the stimulant was not influenced with ethanol essentially.